

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leitung: Prof. Dr. H. P. Wolff)

Das postoperative Rezidiv bei M. Crohn
Untersuchungen zur Prophylaxe mit
Salazosulfapyridin (Azulfidine^R)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der
Zahnmedizin der Johannes Gutenberg-
Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von Ulrich Schubert
aus Hannover

Mainz 1978

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leitung: Prof. Dr. H. P. Wolff)

Das postoperative Rezidiv bei M. Crohn,
Untersuchungen zur Prophylaxe mit
Salazosulfapyridin (Azulfidine^R)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der
Zahnmedizin der Johannes Gutenberg-
Universität in Mainz



den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von Ulrich Schubert
aus Hannover

Mainz 1978



Fachbereichsdekan: Professor Dr. Straub

1. Gutachter : Professor Dr. Ewe

2. Gutachter : Professor Dr. Holtermüller

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	EINLEITUNG	1
1.1	Geschichte und Definition des M. Crohn	1
1.2	Konservative Therapie	4
1.3	Operative Therapie	9
1.4	Rezidivhäufigkeit nach Operation	10
1.5	Rezidivprophylaxe	17
2.	METHODIK DER STUDIE	18
2.1.1	Alter und Geschlecht	18
2.1.2	Lokalisation der Erkrankung und Art der Operation	18
2.1.3	Aufnahme in die Studie	19
2.2.1	Untersuchungsablauf	20
2.2.2	Laboruntersuchungen	22
2.2.3	Röntgenuntersuchungen	24
2.2.4	Endoskopische Untersuchungen	26
2.2.5	Histologische Untersuchungen	27
3.	ERGEBNISSE	29
4.	DISSKUSSION	40
5.	ZUSAMMENFASSUNG	47
6.	ABBILDUNGEN 1-5	
7.	LITERATURVERZEICHNIS	49

1.1 GESCHICHTE UND PATHOLOGIE DES MORBUS CROHN

Das klinische Krankheitsbild "M. Crohn" wurde 1932 durch CROHN, GINZBURG und OPPENHEIMER (15) anhand von 14 Fällen erstmals dargestellt.

Der erste dieser Fälle wurde 1930 klinisch beobachtet und laparotomiert. Während der folgenden 2 Jahre wurden weitere 13 Fälle untersucht, welche die charakteristischen histologischen Zeichen wie Rundzellinfiltration, Fibrosen und Riesenzellgranulome aufwiesen.

Das ursprünglich "Ileitis terminalis" benannte Krankheitsbild wurde im Lauf der Jahre in vielen Einzelheiten beschrieben und ergänzt.

1934 stellte COLP (12) die Colonbeteiligung fest, 1937 veröffentlichten GOTTLIEB und ALPERT (34), daß das Duodenum ebenfalls beteiligt sein kann. Ein Befall der Mundschleimhaut wurde 1949 von ROSS (59) gefunden.

So wurde klar, daß praktisch jeder Abschnitt des Magen-Darm-Traktes befallen sein kann (14) und also auch ausschließlich das Colon, womit sich die Notwendigkeit der Differenzierung gegen die Colitis ulcerosa ergibt (49, 55).

Die heutige Definition des M. Crohn stützt sich auf das klinische Erscheinungsbild sowie auf pathologisch-histologische, röntgenologische und endoskopische Kriterien (48, 50).

Pathologisch-anatomisch ist der M. Crohn durch entzündliche Veränderungen des Darms, des Mesenteriums und der mesenterialen Lymphknoten charakterisiert.

Bei akuten Formen findet man eine gerötete und ödematöse, rigide Darmwand, die einhergeht mit einer unspezifischen Entzündung der regionären Lymphdrüsen.

Die subakute Form zeichnet sich aus durch Geschwürsbildung, diffuse, entzündliche Infiltration der Wand, durch Stenosierung durch Schrumpfung und durch Ausbildung entzündlicher Konglomerattumoren.

Die chronische Form weist eine Neigung zu Verwachsungen und inneren wie äußeren Fisteln auf.

Patho-histologisch finden sich Rundzellinfiltrationen der Mukosa und Submukosa, tuberkuloide Riesen - oder Epitheloid - Zellgranulome besonders in der Tiefe von ebenfalls typischen Darmwandfissuren oder in den regionären Lymphknoten. Weitere Kennzeichen sind Fisteln sowie im Abheilungsstadium Fibrosen.

Pathogenese

Die Pathogenese des M. Crohn ist ungeklärt.

Diskutiert werden pathologische immunologische Reaktionen vom humoralen wie zellulären Typ, allerdings sind ihre Bedeutung für Ätiologie und Krankheitsverlauf unsicher (45). So wurde ein zytotoxischer Effekt der Lymphozyten von M. Crohn-Erkrankten gegenüber fetalen Colonepithelien gefunden (70). Ebenso können zellfreie Lymphozytenextrakte Colonepithelien lysieren - unabhängig von der Anwesenheit von Komplement. Auch eine bakterielle oder virale Herkunft des M. Crohn ist umstritten. Es gelang, die Crohn'sche Erkrankung mittels ultrafiltrierbarer Lymphknotenextrakte auf Pfoten und Darm von normalen sowie immundefizitären Mäusen zu übertragen (52, 66), allerdings blieben weitere experimentelle Wiederholungen ohne Erfolg (37). Ebenfalls gelang die Übertragung auf den Dünndarm des Kaninchens (10).

In keinem Fall ist die vollständige Identifizierung des ultrafiltrierbaren Agens gelungen.

Es wurden exogene Faktoren wie Nahrungsmittelzusätze (9)

oder erhöhter Zuckerkonsum (51) verantwortlich gemacht. Sie kommen aber als alleinige Ursachen für die Entstehung der Erkrankung nicht in Frage. Genetische Zusammenhänge spielen eine Rolle, so besteht eine familiäre Häufung u. a. auch bei monozygoten Zwillingen (40).

Vermutlich handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehnis, das als "Morbus Crohn" zusammengefaßt ist.

Die Probleme dieser ätiologisch unbekannten Krankheit und ihrer Behandlung entstehen aus den spontanen Remissionen, die mit Exacerbationen abwechseln können, aus den unterschiedlichen Verlaufsformen und ihren Schweregraden, welche in weiten Grenzen variieren können und letztlich aus der Schwierigkeit, den Grad der Aktivität und damit einen Behandlungserfolg exakt erfassen zu können.

Zu bedenken sind auch die psychischen Probleme, die diese Erkrankung für den Patienten mit sich bringt (72).

1.2 KONSERVATIVE THERAPIE

Das Ziel der Behandlung ist die Beseitigung der entzündlichen Erscheinungen, Besserung des Allgemein- und Ernährungszustandes sowie eine anhaltende Remission der Erkrankung.

Ein sicherer Erfolg durch zahlreich eingesetzte Medikamente wie z.B. Salicylate, Indomethacin und Antibiotika konnte allerdings ebensowenig nachgewiesen werden (4) wie ein Erfolg durch Einsatz von Röntgenstrahlen (29).

Im Rahmen der medikamentösen Beeinflussung des M. Crohn kommen heute im wesentlichen 3 Medikamente zum Einsatz:

Sulfosalazopyridin (Azulfidine ^R)
Corticosteroide (Prednison, Prednisolon)
Acathioprin (Imurek ^R)

1.2.1 SULFASALAZOPYRIDIN (AZULFIDINE^R)

AZULFIDINE wird seit 1941 zur Therapie der Colitis ulcerosa verwandt (65) und dort mit Erfolg eingesetzt.

Das Medikament wird zu 10-15% im Dünndarm resorbiert, der Rest wird im Colon in 5-Aminosalicylat und Sulfapyridin bakteriell aufgespalten. Das Sulfapyridin wird nahezu vollständig und 5-Aminosalicylat zu ca. einem Drittel vom Colon resorbiert.

In der Leber werden diese Stoffe acethyliert, hydroxyliert und glucuronidiert, wobei die Acetylierung individuell verschieden schnell vor sich geht, so daß von "schnellen und langsamen Acethylierern" gesprochen wird. Letztere weisen höhere Blutspiegel von Sulfapyridin und auch stärkere Nebenwirkungen auf als die "schnellen Acethylierer" (61).

Die Nebenwirkungen von AZULFIDINE resultieren hauptsächlich aus der Sulfonamidkomponente. Es kann zu Magenbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, aber auch zu Hämolysen und Granulopenien bis hin zur selten auftretenden Agranulocytose kommen. Weiterhin sind allergisch bedingte Veränderungen an Haut und Schleimhaut möglich (32, 61). Diese Nebenwirkungen sind im allgemeinen durch eine Dosisreduktion zu beherrschen.

Im allgemeinen wird für weniger floride M. Crohn-Formen die tägliche Gabe von 2 - 3 g AZULFIDINE als sinnvoll erachtet (21, 32). Das subjektive Wohlbefinden einer mit AZULFIDINE behandelten Gruppe von M. Crohn-Patienten gestaltete sich besser als das einer Placebo-Kontrollgruppe, wie die bisher einzige kontrollierte Studie an 17 Patienten zeigen konnte, wenn diese auch nur über 4 Monate durchgeführt wurde (1). Die Sicherung der Wirksamkeit von AZULFIDINE für die Therapie der Crohn'schen Erkrankung ist derzeit Gegenstand kontrollierter Studien. Für die Colitis ulcerosa wurde dieser Nachweis bereits erbracht (33).

1.2.2 CORTICOSTEROIDE

Diese Medikamentengruppe wird besonders zur Behandlung des akuten M. Crohn und bei extraintestinalen Komplikationen (Uveitis, Arthritis, Erythema nodosum) angewandt. Im allgemeinen gehen bei dieser symptomatischen Therapie die entzündlichen Zeichen zurück. Der subjektive Allgemeinzustand des Patienten und die extraintestinalen Komplikationen können in der Regel gebessert werden.

Eine Dauertherapie bringt aber weniger gute Erfolge (13, 38, 62), so daß eine Studie eine schlechtere Prognose für eine mit Steroiden langzeitbehandelte Patientengruppe gegenüber einer nicht steroidbehandelten Vergleichsgruppe zum Ergebnis hatte (4). Zudem werden die Behandlungserfolge einer Dauertherapie mit Corticosteroiden durch etliche Komplikationen wie Diabetes, Osteoporose, Infektionen, Hypertension, Katarrakten, Pankreatiti u.a. belastet (67).

So hat sich als Behandlungsmöglichkeit des akuten M. Crohn eine ausschleichende Therapie als günstig herausgestellt, bei der anfänglich 60 mg Prednison oder Prednisolon gegeben wird, bis der Patient darauf anspricht. Sodann sollte die Dosis um wöchentlich 10 mg reduziert werden. Einige Patienten allerdings benötigen zur Überwindung der floriden Phase eine Erhaltungsdosis von individuell unterschiedlicher Höhe. Im Falle einer Exacerbation wird die Therapie wiederum mit hohen Dosen begonnen.

Über die Aussichten einer Kombinationstherapie von Sulfasalazopyridin und Corticosteroiden in entsprechend niedrigen Dosen liegen zur Zeit keine Ergebnisse vor. Eine europäische Multicenterstudie versucht hier Klärung zu erzielen.

1.2.3 AZATHIOPRIN

Der Nachweis immunologischer Phänomene bei der Crohn'schen Erkrankung führte zur Verwendung von Immunsuppressiva wie

des Azathioprans (Imurek^R) (4).

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden zwar unterschiedlich interpretiert, stimmen aber in einem eher negativen Urteil überein (7, 41, 58, 73). Allerdings werden immer wieder Fälle bekannt, bei denen von den bekannten Therapieformen lediglich Azathioprin eine positive Wirkung zeigte (41). Die Dosierung liegt üblicherweise bei 2 - 3 mg pro Kg Körpergewicht.

Über eine Kombinationstherapie von Azathioprin und Corticosteroiden liegen günstige Ergebnisse vor (3, 22), welche aber noch mittels kontrollierter Studien der Bestätigung bedürfen.

1.2.4 METHANIDACOL

Eine Clont^R-Behandlung führte in letzter Zeit in 5 Fällen nach erfolgloser Steroid-Therapie zu einer Besserung des Befundes, konnte allerdings darin noch nicht durch weitere Berichte gestützt werden

1.2.5 PARENTERALE UND SCHLACKENFREIE ERNÄHRUNG

Zur Beherrschung der aktiven Phase des M. Crohn wurde mit Erfolg eine Kombinationstherapie von Antiphlogistika und parenteraler Ernährung (28) oder Gabe von ballastfreier Kost wie Vivasorp^R (19, 42) entwickelt. Vorwiegend bei schweren Fällen eingesetzt, konnten besonders durch die damit erzielte Darmruhigstellung günstige Verhältnisse für die Fistelabheilung geschaffen werden.

1.2.6 SYMPTOMATISCHE BEHANDLUNG

Zur Beherrschung von Diarrhoen werden Stopfmittel (wie z.B. Kaoprompt^R) oder Diphenoxalat (Reasec^R) oder Opium-Tropfen angewandt.

Die Einhaltung von Diät hat bei der Behandlung des M. Crohn nur geringe Bedeutung. Durchfallfördernde Nahrungs- und Genußmittel wie blähende Speisen, Kaffee, Zitrusfrüchte und Weiswein können vom chronisch entzündeten Darm eventuell weniger gut toleriert werden, so daß eine Aufklärung des Patienten unter Einbeziehung seiner individuellen Unverträglichkeiten sinnvoll erscheint. Die bei Colitis ulcerosa Erkrankten beschriebene Milch- und Laktase-Unverträglichkeit (74) ist für M. Crohn-Patienten noch nicht sicher geklärt. Empfehlenswert ist eine hochkalorische, eiweißreiche Nahrung, ohne den Patienten unnötig durch einseitige Diätvorschriften einzuengen.

Subileussymptome und eingeengtes Darmlumen bedingen jedoch eine möglichst ballastarme Kost.

1.2.7 CHOLOGENE DIARRHOEN

Gallensäuren wirken bei vermehrtem Vorkommen im Colon laxierend. Durch Resektion oder auch schon durch ausgedehnten entzündlichen Befall des terminalen Ileums wird eine Malabsorption von Gallensäuren hervorgerufen. Es kommt zu chologischen Diarrhoen, die wiederum eine verminderte Resorption von Fetten (24) und fettlöslichen Vitaminen (A, D, E und K) zur Folge haben. Ausgedehnte Resektionen oder Befall des oberen Ileums oder Jejunums können Resorptionsstörungen von Vitamin-B-Komplex, Folsäure, Nikotinsäure und ganz besonders von Calcium und Eisen mit der Konsequenz einer entsprechenden Substitution hervorrufen.

Keine der oben angegebenen Medikamentengruppen ist in der Lage, die Krankheit zu heilen.

Sie ermöglichen lediglich, die im Rahmen einer Exacerbation auftretenden entzündlichen Erscheinungen zu beherrschen, haben aber keine kurative Wirkung.

1.3 OPERATIVE THERAPIE

Die einzige "kurative" Behandlungsmöglichkeit besteht in der operativen Entfernung des erkrankten Darmabschnitts.

Je nach Lokalisation des Krankheitsherdes werden die dabei entstehenden Resektionsenden mit einer End-zu-End- oder mit einer End-zu-Seit-Anastomose vereinigt. Ist das Rectum allein oder das Rectum zusammen mit höhergelegenen Darmabschnitten in Kontinuität befallen, muß ein Anus praeter angelegt werden.

Die Indikationen für die Darmresektion sind:

1. Abdominale Fisteln
2. Innere Fisteln (z.B. entero-enterische
entero-colische
entero-vesicale
entero-vaginale)
3. Anale Fisteln, die nach Extirpation oder
Kürettage nicht abheilen
4. Durch Stenosierung verursachte Ileus- oder
Subileuserscheinungen
5. Septischer Verlauf
6. Schwere Durchfälle, die konservativ nur unzu-
reichend unter Kontrolle gehalten werden können
und häufig Absorptionsstörungen mit sich bringen.

1.4 REZIDIVHÄUFIGKEIT NACH OPERATION

Nach Angaben von GLOTZER (31) müssen 70% und nach KRAUSE (46) sogar 80 - 90% aller am M. Crohn erkrankten Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung operiert werden. Die Angaben über die postoperative Rezidivhäufigkeit schwanken allerdings in weiten Grenzen (s. Tab. 1).

Die Ursachen hierfür sind zu sehen in den

1. Unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen
2. Verschiedenen Kriterien und Definitionen für das Rezidiv
3. Unterschiedlichen Operationsverfahren (Früh-Spät-Op, radikal - nicht radikal)
4. Verschiedenen Darstellungsformen der Ergebnisse und in den
5. Unterschiedlichen Auswahlkriterien des Krankenguts (z.B. nur Fälle mit Ileitis terminalis bei LENNARD-JONES und STALDER).

Das Auftreten des postoperativen Rezidivs kann möglicherweise von mehreren Faktoren beeinflußt werden:

1. Alter
2. Geschlecht
3. Erkrankungsdauer vor der Operation
4. Lokalisation der Erkrankung
5. Ausdehnung der Erkrankung
6. Zeitpunkt des postoperativen Rezidiveintritts

7. Lokalisation des Rezidivs
8. Radikalität der Operation
9. Früh- oder Spätoperation

T A B E L L E 1

Rezidivraten nach Darmresektion wegen M. Crohn

NAME	VERÖFF. JAHR	ANZAHL DER PATIENTEN	NACHUNTER- SUCHUNGS- ZEITRAUM in Jahren	REZIDIVRATE in %
VAN PATTET et al. (56)	1954	230	> 2	62
CROHN u. YARNIS (16)	1958	62	1 - 25	27,4
POLLOCK (57)	1958	24	> 5	33
BROWN u. DAFFNER (8)	1958	28	> 10	54
GUMP u. LEPORE (36)	1960	66	> 2	22,7
COLCOCK u. VANSANT (11)	1960	272	25	37,1
ATWELL et al. (2)	1965	133	0 - 20	54,9
GJONE et al. (30)	1966	41	8	14
LENNARD-JONES u. STALDER (48)	1967	71	1 - 10	23
WALLENSTEN (69)	1970	196	1/2 - 14	35
WENCKERT (71)	1970	88	1 - 11	31
KRAUSE et al. (47)	1971	141	2,5 - 14	39
DE DOMBAL et al. (18)	1974	168	0 - 29	34,2
FARMER et al. (26)	1975	285	3,6	29
FAHRLÄNDER (25)	1975	181	> 3	42
GREENSTEIN et al. (35)	1975	$\frac{100}{1986}$	1 - 10	$\frac{53}{41,0}$

1.4.1 ALTER

Da das erstmalige Auftreten des M. Crohn bei jüngeren Menschen vorherrscht (s. Abb. 1), stellt sich die Frage, ob auch die Rezidivhäufigkeit nach Operation altersabhängig ist. Die Beantwortung dieser Frage würde letztlich auch für die Entscheidung über die zu wählende Therapie - besser konservativ oder chirurgisch - eine Hilfe geben.

1.4.2 GESCHLECHT

Ein Einfluß des Geschlechts auf die Rezidivhäufigkeit war nicht nachweisbar bei DE DOMBAL et al., KRAUSE et al. und LENNARD-JONES u. STALDER.

1.4.3 ERKRANKUNGSDAUER VOR DER OPERATION

Ein weiterer Faktor, der die postoperative Rezidivhäufigkeit eventuell beeinflusst, ist die Dauer der Erkrankung vor einem erstmaligen operativen Vorgehen.

Das Spektrum der Erscheinungsformen des M. Crohn ist reichum-fangreich, so kann die Crohn'sche Erkrankung einerseits jahrelang inaktiv vorhanden sein, wenn auch durch entzündliche Exacerbationen unterbrochen, ehe letztlich doch eine Operation vonnöten ist. Andererseits tritt der M. Crohn in einer Form auf, welche in den ersten Wochen nach dem erstmaligen Auftreten der Krankheit zu so schweren entzündlichen Veränderungen des Darms führt, daß eine Operation unumgänglich ist. Diese letztere Form weist offenbar größere Aggressivität und höhere entzündliche Aktivität auf als die zuerst geschilderte.

Es ist daher auch fraglich, ob die Rezidivwahrscheinlichkeit für jede Crohn'sche Erkrankung gleich hoch anzunehmen ist, oder ob nicht die Dauer der präoperativen Krankengeschichte einen Hinweis auf die zu erwartende Rezidivwahrscheinlichkeit geben kann.

1.4.4 LOKALISATION DER ERKRANKUNG

Am häufigsten wird vom M. Crohn das terminale Ileum befallen. In der Häufigkeit folgen die Erkrankung des Ileums mit angrenzendem Colon, sodann der isolierte Colonbefall. Seltener gesehen wird eine Beteiligung des Duodenums und des Jejunums. KRAUSE et al. und WALLENSTEN fanden (Anzahl der Fälle s. Tab. 1):

Alleiniger Ileumbefall	50 bzw. 57%
Ileum u. angrenzendes Colon	27 bzw. 28%
Isolierter Colonbefall	15 bzw. 13%

Das terminale Ileum stellt also einen Ort größerer Anfälligkeit für die Crohn'sche Erkrankung dar als andere Darmabschnitte, was die Frage aufwirft, ob die postoperative Rezidivbereitschaft in verschiedenen Darmabschnitten auch verschieden hoch sein kann.

1.4.5 AUSDEHNUNG DER ERKRANKUNG

Wertet man die verschieden große Ausdehnung der Erkrankung als ein Maß für die unterschiedlich hohe Abwehr- und Begrenzungsfähigkeit des Organismus gegenüber der Entzündung, so liegt die Vermutung nahe, daß bei Befall nur eines kurzen Darmabschnitts auch die Rezidivwahrscheinlichkeit niedriger sein könnte. ATWELL et al., DAVIS (17), KRAUSE et al., SCHOFIELD (60) und VAN PÄTTER et al. fanden mit zunehmender Erkrankungsausdehnung eine ansteigende Rezidivquote, während DE DOMBAL et al. diesen Zusammenhang nicht bestätigen konnten.

1.4.6 ZEITPUNKT DES POSTOPERATIVEN REZIDIVEINTRITTS

Die Dauer des rezidivfreien postoperativen Intervalls wird möglicherweise durch mehrere Faktoren mit bestimmt. In Betracht zu ziehen sind die Lokalisation und Ausdehnung

der Erkrankung, auf die kein Einfluß ausgeübt werden kann. Weiter könnten von Bedeutung sein die Dauer der Erkrankung vor der Operation sowie Unterschiede in der chirurgischen Therapie hinsichtlich Zeitpunkt, Radikalität und Art der Operation.

Eine postoperative Beeinflussungsmöglichkeit der Rezidiventwicklung ist eventuell mit einer prophylaktischen medikamentösen Therapie gegeben.

1.4.7 LOKALISATION DES REZIDIVS

DE DOMBAL et al. sowie LENNARD-JONES u. STALDER konnten zeigen, daß Rezidive überwiegend an der proximalen Seite der Anastomose auftreten. Zweithäufigst werden beide Enden der Anastomose befallen. Die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs an der distalen Seite ist am geringsten.

1.4.8 RADIKALITÄT DER OPERATION

Es erhebt sich die grundsätzliche Frage, ob die Einhaltung eines Sicherheitsabstandes wie bei der Entfernung maligner Tumoren bei der Resektion des durch den M. Crohn entzündlich veränderten Gewebes sinnvoll oder gar notwendig ist. Da die Pathogenese der Crohn'schen Erkrankung unaufgeklärt ist (s. 1.1), fällt eine theoretische Beantwortung dieser Frage schwer.

Durch Untersuchungen, die "radikal", d.h. nach den Kriterien der Karzinomtherapie operierten, mit "nicht radikal" operierten Kollektiven verglichen, konnten gerade die skandinavischen Autoren zeigen, daß das "radikale" Vorgehen eine niedrigere Rezidivquote zur Folge hat.

Unsicher ist allerdings, ob diese Methode tatsächlich ein sinnvolles Mittel der Rezidivprophylaxe darstellt oder ob durch dieses Vorgehen nicht lediglich das rezidivfreie Intervall ver-

längert wird. Ist dieses der Fall, so würde eine durch das Rezidiv notwendig gewordene Operation letztlich nur eine erheblich verschlechterte nutritive Situation des Patienten schaffen.

1.4.9 FRÜH- ODER SPÄTOPERATION

Geht man davon aus, daß der M. Crohn auch unter medikamentöser Therapie fortschreitet, so erscheint die frühzeitige operative Therapie sinnvoll, zumal auch durch die geringe Ausdehnung der Erkrankung und damit des Resektats eine günstigere postoperative nutritive Situation geschaffen wird (WALLENSTEN).

Zu bedenken sind dagegen die Chancen einer medikamentösen Kontrolle der Erkrankung sowie die Rezidivgefahr und letztlich auch die psychologischen Probleme der Patienten.

1.5 REZIDIVPROPHYLAXE

Wie in Tab. 1 gezeigt, die heterogene Kollektive enthält, liegt die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Rezidivs bei 41%. Nach GREENSTEIN et al. ist die kumulative Rezidivrate, die lange Zeiträume erfaßt, erheblich höher: 94%. Diese Angaben verdeutlichen die Wichtigkeit einer postoperativen Rezidivprophylaxe.

Sulfasalazopyridin wird mit Erfolg bei der in vieler Hinsicht ähnlichen Colitis ulcerosa angewandt (DISSANAYAKE u. TRUELOVE (20)).

Bei einer Langzeittherapie mit Azathioprin oder Corticosteroiden muß mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen gerechnet werden, während Salazosulfapyridin nur geringe und seltene Nebenwirkungen aufweist.

Daher ist Salazosulfapyridin für eine prophylaktische Gabe über längere Zeiträume besser geeignet.

Es soll daher untersucht werden, ob die prophylaktische Gabe von Salazosulfapyridin geeignet ist, die Wahrscheinlichkeit des postoperativen Rezidivs bei M. Crohn zu verringern.

2.1 METHODIK DER STUDIE

1973 wurde in der 1. Medizinischen Klinik der Universität Mainz eine Studie über die rezidivprophylaktische Wirksamkeit von Salazosulfapyridin (AZULFIDINE^R) begonnen. Diese Studie wurde prospektiv und doppelblind durchgeführt.

Von 1973 - 76 wurden 44 Patienten, die zumeist in der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz wegen eines M. Crohn operiert wurden und deren Diagnosen makroskopisch sowie mikroskopisch gesichert waren, in die Studie aufgenommen.

11 Patienten verliessen die Studie vorzeitig.

Die Gründe hierfür waren in 6 Fällen Weigerung, weiterhin die Tabletten einzunehmen, davon in 2 Fällen Unverträglichkeiten (1 Patient bekam einen Hautausschlag, der andere klagte über Magenbeschwerden - beide bekamen Placebo). In 2 weiteren Fällen wurde die Tabletteneinnahme "vergessen", 1 Patient erschien nicht zu den Untersuchungen, 1 Patientin wurde schwanger und 1 Patient wurde wegen Umzugs andernorts weiterbehandelt.

2.1.1 ALTER UND GESCHLECHT DER PATIENTEN

Von den 33 verbliebenen Patienten waren 20 weiblich und 13 männlich. Das Durchschnittsalter bei Studienbeginn betrug 36,2 Jahre und ist in Abb. 1 im einzelnen dargestellt.

2.1.2 LOKALISATION DER ERKRANKUNG UND ART DER OPERATION

Im Folgenden ist die Lokalisation des erkrankten Darmabschnitts für die 33 Patienten unseres Kollektivs angegeben:

- 27 Pat. terminales Ileum, zum Teil übergreifend
auf das Colon ascendens
- 5 Pat. alleiniger Colonbefall
- 1 Pat. alleiniger Ileumbefall

Die Art der durchgeführten Operationen ist in der Tabelle 2 aufgeführt.

TABELLE 2

Ileoascendostomie	16
Ileotransversostomie	10
Totale Procto-Colektomie	3
Procto-Sigmoidektomie	2
Ileo-Sigmoidostomie	1
Ileumsegmentresektion	<u>1</u>
	33 Patienten

2.1.3 AUFNAHME IN DIE STUDIE

Die Zeitabstände zwischen Operation und Aufnahme in die Studie (Zeitpunkt der 1. Untersuchung) sind in Abbildung 2 dargestellt. Sie waren nicht kürzer als 3 Monate. Das längste Intervall betrug 7 1/2 Jahre. Die durchschnittliche Dauer betrug 26,3 Monate.

2.2.1 UNTERSUCHUNGSABLAUF

Die Studie wurde doppelblind nach einem randomisierten Verteilerschlüssel durchgeführt.

Zwei Jahre lang erhielten 16 Patienten 3 x 2 Tabletten AZULFIDINE (3 g per die) und 17 Patienten Placebo.

Als Therapieversager wurde das Rezidiv definiert, welches röntgenologisch, klinisch (Aktivitätsindex > 150 Punkte), endoskopisch und/oder histologisch festgestellt wurde.

Jeder Patient wurde während der 2 Jahre 4 mal untersucht, ausgenommen Patienten, deren Rezidiv ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie bedingte.

Die 4 Untersuchungen gliederten sich in jeweils ausführliche Eingangs- und Abschlußuntersuchungen sowie Zwischenuntersuchungen nach 1/4 und 1 Jahr.

In jeder der 4 Untersuchungen wurde der klinische Befund erhoben, der sich an dem Untersuchungsplan der amerikanischen NATIONAL COOPERATIVE CROHN'S DISEASE STUDY (BEST et al. (6)) orientierte.

In diesem Untersuchungsprotokoll wurden Symptome und Befunde registriert und mit einer jeweiligen Indexzahl versehen. Die Summe dieser Indices - der Aktivitätsindex - wird von BEST et al. als Ausdruck der Floriditätsgrades der Erkrankung verstanden. Was im einzelnen registriert und wie bewertet wurde, ist aus der Tab. 3 ersichtlich.

Die Festlegung der Grenze zwischen ruhendem und floridem M. Crohn wurde von BEST et al. für deren Untersuchung als sinnvoll erachtet und stellte daher in Übernahme für unsere Studie die Grenze zum Rezidiv dar.

Die Eingangs- wie Abschlußuntersuchungen beinhalteten zudem Röntgendarstellungen des Dünn- und Dickdarms sowie eine Rektoskopie mit Gewebsentnahme aus der unteren Houston'schen Falte. In unklaren Fällen wurde eine Colonoskopie durchgeführt. Zusätzlich hatte jeder Patient täglich Angaben über Stuhlhäufigkeit und -beschaffenheit, Stuhlbeimengungen wie Schleim und Blut, allgemeines Befinden, abdominelle Schmerzen, Fieber sowie Arbeitsunfähigkeit und ähnliche Unregelmäßigkeiten in einen monatlich zugesandten Fragebogen einzutragen.

TABELLE 3

AKTIVITÄTSINDEX

Parameter	Faktor
X ₁ . Summe der weichen Stühle in einer Woche (Bei hoher Stuhlfrequenz werden 3 Stühle/Tag nicht angerechnet)	2
X ₂ . Summe von 7 Aussagen/Woche über abdominelle Schmerzen 0 = keine, 1 = gering, 2 = mäßig, 3 = stark	5
X ₃ . Summe von 7 Beurteilungen / Woche über das allgemeine Befinden 0 = im allgemeinen gut, 1 = nicht ganz gut, 2 = schlecht, 3 = sehr schlecht, 4 = unträglich	7
X ₄ . Andere mit dem M. Crohn auftretende Symptome:	
A. Arthritis oder Arthralgien	
B. Läsionen der Haut oder Mundschleimhaut wie Erythema nodosum, Pyoderma gangränosum, Stomatitis aphthosa	
C. Iritis oder Uveitis	
D. Anale Ulcera oder perirectale Abscesse	
E. Andere Darmfisteln	

F. Temperaturen über 37,5/Woche

Für jeden zutreffenden Punkt werden hinzugezählt: 20

X₅. Symptomatische Durchfallbehandlung (z.B. Kohle, 30
Cholestyramin, Mexaform, Stopfpulver u.a.)

X₆. Resistenz und Druckschmerz im Abdomen
0 = keine, 20 = fraglich, 30 = sicher

X₇. Hämatokrit (Frauen 42-Hkt, Männer 47-Hkt) 6

X₈. 100 mal $(1 - \frac{\text{Gewicht}}{\text{Standartgewicht}})$

Der Aktivitätsindex ist die Summe der Parameter; also:

$2 X_1 + 5 X_2 + 7 X_3 + X_4 + X_5 + X_6 + 6 X_7 + X_8 = \text{Aktivitätsindex.}$

2.2.2 LABORUNTERSUCHUNGEN

Zu jeder der 4 Untersuchungen wurden folgende Labordaten erhoben:

- BSG, Blutbild, Elektrophorese, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Quick-Wert, Natrium, Kalium, Calcium, Vitamin B₁₂-Spiegel, Urinstatus und Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut.

Unabhängig vom Aktivitätsindex wurde von EWE ein Laborindex festgelegt, der folgende Daten erfaßt:

Hämoglobin, Eisen i.S., BSG, Leukos, Linksverschiebung.

Diese 5 Untersuchungen wurden mit Indexzahlen versehen, um zusätzlich zum Aktivitätsindex für jeden Patienten diese Labordaten in Form einer Summe vergleichbar zu machen. Die Laborindices sind in den Tabellen 4 - 8 gezeigt.

TABELLE 4

	männlich	weiblich	Punkte
HÄMOGLOBIN	> 14	> 13	0
in g%	14 - 13	13 - 12	10
	13 - 12	12 - 11	20
	12 - 11	11 - 10	30
	11 - 10	10 - 9	40

TABELLE 5

	männlich	weiblich	Punkte
EISEN i.S.	> 100	> 80	0
in pg%	100 - 80	80 - 65	10
	80 - 70	65 - 58	20
	70 - 60	58 - 50	30
	60 - 50	50 - 40	45
	50 - 40	40 - 30	60

TABELLE 6

	2-Stunden-Wert	Punkte
BLUTSENKUNGS- GESCHW.	< 10	0
	10 - 30	10
in mm/h	31 - 40	20
	41 - 50	30
	51 - 60	45
	61 - 70	60

TABELLE 7

		Punkte
LEUKOCYTEN	< 10.000	0
in mm ³	10 - 12.000	10
	12 - 15.000	30
	> 15.000	60

In der Tabelle 8 ist die Anzahl der stabkernigen Granulocyten als ein Maß für die Linksverschiebung angegeben.

TABELLE 8

		Punkte
STABKERNIGE	< 2	0
GRANULOCYTEN	2	10
in %	3	20
	4	30
	5	40
	> 5	60

2.2.3 RÖNTGENUNTERSUCHUNGEN

Für die bei der Aufnahme- und Abschlußuntersuchung durchgeführten Röntgenuntersuchungen des Dünn- und Dickdarms wurde eine Liste von röntgenologischen Kriterien eingeführt, mit deren Hilfe eine objektivierte und vergleichbare Festlegung des Rezidivs gegeben war. Die Festlegung dieser Kriterien

lehnte sich an die Bewertung von MARSCHAK u. LINDNER (50) an und wurde von KUTZNER modifiziert.

Es wurden "große" und "kleine" Kriterien unterschieden. Beweisend für das Rezidiv war die Registrierung von Befunden, denen mehr als 2 "große" oder 1 "großes" und 2 "kleine" Kriterien zugeordnet waren.

Für den Dünndarm galten als "kleine" Zeichen:

1. Verbreiterung der Kerkring'schen Falten, Kontur-unregelmäßigkeiten, Vergrößerung der Distanz benachbarter Darmschlingen mit Starrheit
2. Longitudinale Ulcerationen mit querverlaufenden Fissuren mit grobhöckrigem polyploidem Relief (Pflastersteinphänomen)
3. Spikulärbildung.

Für den Dünndarm galten als "große" Zeichen:

1. Fistelbildung
2. Asymmetrischer, exzentrischer Befall mit Pseudodivertikelbildung, Raffung am Mesenterialansatz, Pelotteneffekt durch Lipomatose oder Lymphknotenvergrößerung
3. Skip lesions, segmentärer oder diskontinuierlicher Befall
4. Befall des terminalen Ileums (= 1 "großes" und 1 "kleines" Kriterium)
5. String sign-Stenose durch Fibrose oder Ödem

Für den Colon galten als "kleine" Zeichen:

1. Konturunregelmäßigkeiten. Lumenschwankungen, Faltenverbreiterung

2. Ulcerationen
3. Segmentäre Stenosen
4. Befall des Colon ohne Rektumbefall.

Für den Colon galten als "große" Zeichen:

1. Segmentärer, diskontinuierlicher Befall mit skip lesions
2. Befall des Colon und enggestelltes terminales Ileum (= 1 "großes" und 1 "kleines" Zeichen).

Spikulärbildung oder intramurale Abszeßbildung waren keine Kriterien.

2.2.4 ENDOSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die Kriterien für die endoskopischen Befunde wurden von EWE aufgestellt. Es wurden auch hier "große" und "kleine" Kriterien verwandt; 2 "große" oder 1 "großes" und 2 "kleine" Kriterien stellten die Grenze zum Rezidiv dar.

Die für das Colon gültigen "großen" Kriterien waren:

1. Skip lesions
2. Tiefe Ulcera in Rektum oder Colon

Die für das Colon gültigen "kleinen" Zeichen waren:

1. Normaler Rektoskopiebefund bei radiologisch nachgewiesener Colitis
2. Fisteln oder Fissuren
3. "Aphten"

Keine positiven Kriterien waren:

1. Diffuser Befall des gesamten überschaubaren Colon-bereichs
2. Diffuser Befall, nach oben scharf begrenzt ("hämorrhagische" oder "ulceröse" Proctitis)
3. Leichte Schleimhautverletzlichkeit, Blutungen
4. Gefäßzeichnung aufgehoben.

2.2.5 HISTOLOGISCHE KRITERIEN

Auch die histologischen Befunde wurden mit Kriterien versehen, die sich an den Bewertungsmaßstäben von KORELITZ et al. (43) und MORSON (53) (Modifikation durch A. SCHÄFER) orientierten.

Die Festlegung des Rezidivs erfolgte mittels "großer" und "kleiner" Kriterien, wie in 2.2.3 und 2.2.4 beschrieben.

"Kleine" histologische Kriterien waren:

1. Submuköse Lymphangiektasien
2. Chronische Serositis ohne vorangegangene Chirurgie
3. Verdickung der Muscularis mucosae (2 mal normal)
4. Segmentaler Befall.

"Große" histologische Kriterien waren:

1. Riesen- oder Epitheloidzellgranulome intramural oder in den regionalen Lymphknoten
2. Transmurale Rundzellinfiltrationen oder Fibrose (Abheilungsstadium)
3. Intramurale tiefe Fissuren oder Fisteln.

Bei Befall des Colons waren keine Kriterien:

1. Ulcera in der Mucosa
2. Entzündung der Mucosa
3. Submuköse Entzündung oder Fibrose (Abheilungs-
stadium)

3. ERGEBNISSE

Von 33 Patienten bekamen 6 ein Rezidiv (Abb. 2 und 3).

Von den 6 Rezidivfällen hatten 5 Placebo und einer AZULFIDINE erhalten.

Dieser Unterschied ist nach dem 4-Felder-Test nicht signifikant.

Die Rezidive wurden in 2 Fällen bei der routinemäßigen Abschlußuntersuchung gefunden. Bei den anderen 4 Patienten führten Einzelsymptome wie Fieber, verschlechterter Allgemeinzustand und Zunahme der Durchfallfrequenz zur Röntgenuntersuchung, die letztlich zum Nachweis des Rezidivs führte.

Bei nur einem dieser 4 Patienten erbrachte die Auswertung der klinischen Befunde im Aktivitätsindex eine Punktzahl über 150 (s. Abb. 3).

Drei der 6 Rezidivpatienten gelangten auf Grund auftretender Komplikationen abermals zur Operation, 2 weitere Patienten - 1 mit Rezidiv an der Anastomose, 1 mit sigmoïdo-vesikaler Fistel - wurden bzw. blieben nach Gabe von AZULFIDINE weitgehend beschwerdefrei. Ein Patient - er hatte AZULFIDINE erhalten - verstarb mit multiplen Fisteln.

Die Feststellung des Rezidivs wurde in allen Fällen durch Röntgendarstellungen (Abb. 5) getroffen, zum Teil ergänzt durch klinische, endoskopische und histologische Untersuchungsergebnisse sowie durch die Operation.

ERGEBNISSE DER AUSWERTUNG DES AKTIVITÄTSINDEX

Von 6 Rezidiven überschritt nur eines die Grenze von 150 Indexpunkten.

Die Einzeldarstellung der Höhe des Aktivitätsindex zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung bzw. bei den Rezidivfällen zum Zeitpunkt des Rezidiveintritts erfolgt in Abb. 3.

In einer zweiten Einzeldarstellung der Höhe der Aktivitätsindices zum Studienende sind zu der Punktsomme, die jeder Patient zum Studienende im Aktivitätsindex nach BEST et al. erhielt, die Punkte für ausgewählte Labordaten addiert. Die Punktbewertungsskalen für Abweichungen von der Norm für Hämoglobin, Eisen i.S., Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leukozytenzahl und Linksverschiebung sind in 2.2.2 aufgeführt. Die weiteren unter 2.2.2 aufgeführten Labordaten wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

Die grafische Darstellung des Aktivitätsindex plus der Punkte für die Laborwerte zeigt die Abb. 4.

In diesem Diagramm lag der Festlegung der Grenze zum Rezidiv die von BEST et al. angegebene Rezidivgrenze zugrunde. Die Differenz der Mittelwerte zwischen den Aktivitätsindices und den Aktivitätsindices plus Labordaten beträgt ca. 50 Punkte. In der Abb. 4 wurde daher die Grenze zum Rezidiv auf 200 angehoben.

Während nach dem Aktivitätsindex von BEST et al. ein Rezidivfall die Rezidivgrenze überschreitet (Abb. 3), erreichten nach dem Aktivitätsindex plus Laborwerten (Abb. 4) drei Rezidivfälle höhere Punktzahlen als die Rezidivgrenze.

Es bestand keine postoperative Kumulation von erhöhten Aktivitätsindices zu einem Zeitpunkt des postoperativen Intervalls, wie grafische Darstellungen und deren rechnerische Verwertung ergaben.

Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen und Befunde, die im Rahmen der Abschlußuntersuchung bzw. bei den Rezidivfällen zum Zeitpunkt des Rezidiveintritts erhoben wurden, sind in den Tabellen 9 - 17 gezeigt.

In drei Fällen trat eine Leukozytose auf. Alle drei Patienten hatten Placebo genommen und bekamen ein Rezidiv.

Blutbildveränderungen oder allergische Reaktionen bei der Patientengruppe, die AZULFIDINE erhielt, wurden nicht beobachtet.

TABELLE 9

	R E Z I D I V										Σ				
	nein					ja									
	STUHLFREQUENZ/die					STUHLFREQUENZ/die					STUHLFREQUENZ/die				
	0-1,5	1,5-3	3-4,5	4,5	Σ	0-1,5	1,5-3	3-4,5	4,5	Σ	0-1,5	1,5-3	3-4,5	4,5	Σ
PLACEBO	4	4	2	2	12	2	1	1	1	5	6	5	3	3	17
AZULFIDINE	1	10	4	-	15	-	-	-	1	1	1	10	4	1	16
Σ	5	14	6	2	27	2	1	1	2	6	7	15	7	4	33

TABELLE 12

R E Z I D I V												Σ
nein					ja							
B S G [mm/2h]					B S G [mm/2h]							
	0-30	31-50	50	Σ	0-30	31-50	50	Σ	B S G [mm/2h]			
PLACEBO	7	3	2	12	2	1	2	5	0-30	31-50	50	Σ
AZULFIDINE	9	4	2	15	-	-	1	1	9	4	3	16
Σ	16	7	4	27	2	1	3	6	18	8	7	33

T A B E L L E 13

R E Z I D I V							Σ		
nein				ja					
SCHMERZEN				SCHMERZEN			SCHMERZEN		
ja	nein	Σ	ja	nein	Σ	ja	nein	Σ	
3	9	12	1	4	5	4	13	17	
4	11	15	1	-	1	5	11	16	
7	20	27	2	4	6	9	24	33	
PLACEBO									
AZULFIDINE									
Σ									

TABELLE 14

	R E Z I D I V						Σ		
	nein			ja					
							UNTERGEWICHT		
	ja	nein	Σ	ja	nein	Σ	ja	nein	Σ
PLACEBO	10	2	12	5	-	5	15	2	17
AZULFIDINE	8	8	16	-	1	1	8	8	16
Σ	18	10	28	5	1	6	23	10	33

Bei 33 Patienten wurden in 9 Fällen Abweichungen vom Norm-Hämoglobin gefunden.

Deren Aufgliederung zeigt die Tab. 15:

Tab. 15

HÄMOGLOBIN- ABWEICHUNG [%]		REZIDIV nein ja		Σ
PLACEBO	0 - 2	1	-	1
	3 - 4	1	-	1
	Σ	2	-	2
AZULFIDINE	0 - 2	6	1	7
	3 - 4	-	1	0
	Σ	6	1	7
Σ		8	1	9

In 6 Fällen wurde eine Linksverschiebung festgestellt.

Deren Aufgliederung zeigt die Tab. 16:

Tab. 16

STABKERNIGE GRANULOCYTEN [%]		REZIDIV nein ja		Σ
PLACEBO	0 - 5	1	1	2
	> 5	-	-	0
	Σ	1	1	2
AZULFIDINE	0 - 5	3	-	3
	> 5	1	-	1
	Σ	4	-	4
Σ		5	1	6

T A B E L L E 17

R E Z I D I V													Σ						
nein						ja													
EISEN i.S. [Punkten]						EISEN i.S. [Punkten]							EISEN i.S. [Punkten]						
0	10	20	30	45	Σ	0	10	20	30	45	Σ	0	10	20	30	45	Σ		
10	-	1	1	-	12	2	-	1	1	1	5	12	-	2	2	1	17		
14	1	-	-	-	15	-	-	-	1	-	1	14	1	-	1	-	16		
24	1	1	1	-	27	2	-	1	2	1	6	26	1	2	3	1	33		
	Σ																		

Die Punkteangaben in Tab. 17 beziehen sich auf die Tab. 5

4. DISKUSSION

Im Folgenden sollen die einzelnen Fakten erörtert werden, welche eventuell das Auftreten des Rezidivs beeinflussen könnten.

ALTER

DE DOMBAL et al. fanden ein statistisch signifikantes Absinken der Rezidivwahrscheinlichkeit mit steigendem Alter. Die Altersgruppe der 10-20-jährigen bekam in 52,6% ein Rezidiv, die der 60-70-jährigen nur in 6,7%. GREENSTEIN et al. kamen zu ähnlichen Aussagen.

WALLENSTEN, KRAUSE et al. und LENNARD-JONES u. STALDER konnten diesen Zusammenhang nicht bestätigen, allerdings unterteilten sie ihre Patientenkollektive nur in 2 Altersgruppen (jünger oder älter als 25 Jahre (WALLENSTEN, KRAUSE et al.) bzw. 35 Jahre (LENNARD-JONES u. STALDER)).

In unserem Kollektiv ist die Verteilung der Rezidive auf die Altersgruppen annähernd gleichmäßig (Abb. 1). Da der Altersgruppe von 50-80 Jahren lediglich 3 Patienten angehören (alle rezidivfrei), kann über eine geringere Rezidivneigung bei älteren Patienten, wie DE DOMBAL et al. und GREENSTEIN et al. sie fanden, keine Aussage getroffen werden.

GESCHLECHT

Über einen etwaigen Einfluß des Geschlechts auf die Rezidivquote ist bisher von keinem Autor berichtet worden.

In unserem Kollektiv treten bei 20 weiblichen und 13 männlichen Teilnehmern jeweils 3 Rezidivfälle auf, so daß auch hier kein deutlicher Trend sichtbar wird.

Erkrankungsdauer vor der Operation

DE DOMBAL et al. beobachteten in ihrem Krankengut Beziehungen zwischen der präoperativen Erkrankungsdauer und der post-

operativen Rezidivhäufigkeit. Patienten, bei denen die Erkrankung erstmalig höchstens 6 Monate vor der Operation auftrat und Patienten mit 5-10-jähriger Krankengeschichte waren danach verstärkt rezidivgefährdet.

Andere Autoren konnten diese Zusammenhänge nicht finden, unterteilten allerdings die Erkrankungsdauer ihrer Patientenkollektive lediglich in 2 Zeiträume: länger oder kürzer als 1 Jahr (KRAUSE et al., WALLENSTEN) bzw. länger oder kürzer als 2 Jahre (LENNARD-JONES u. STALDER).

Da in unserem Kollektiv die Erkrankungsdauer vor der Operation nicht für alle Fälle eruierbar ist, kann hierfür keine Aussage getroffen werden.

Zusammenhang zwischen Lokalisation der Erkrankung und der Rezidivhäufigkeit

Der Befall des Ileums allein führt zu einer etwa gleich hohen Rezidivrate wie der Befall des Ileums und rechten Colons (DE DOMBAL et al., WALLENSTEN). Für den isolierten Ileumbefall fanden DE DOMBAL et al. eine Rezidivhäufigkeit von 40,4% und für den Befall des Ileums und rechten Colons eine von 40,6%. Die entsprechenden Werte bei WALLENSTEN sind 28% und 27%.

KRAUSE et al. beobachteten bei Befall des Ileums und Colons eine deutlich höhere Rezidivquote (63%) als bei Befall des Ileums (28%). Diese Werte beziehen sich auf die "nicht radikal" operierten Patientenkollektive von KRAUSE et al. Für die recht erheblich differierenden Ergebnisse bzgl. der Rezidivquote bei Befall des Ileums und rechten Colons könnte eine Erklärung von KRAUSE et al. zutreffend sein. Danach bestehe von Seiten der Operation eine Unsicherheit im Auffinden der makroskopischen Grenzlinien zwischen erkranktem und gesunden Gewebe gerade im Colon. Diese Schwierigkeit sei im Bereich des Ileums nicht gegeben.

Eventuell lassen sich hiermit auch die recht unterschiedlichen Ergebnisse bei isolierter Colonresektion erklären. Hierfür wird eine hohe Rezidivrate angegeben von KORELITZ et al. (46%), KRAUSE et al. (35%) und STEINBERG et al. (64) (39%). KORNES u. STECHER (44), HOWEL JONES et al., WALLENSTEN und DE DOMBAL et al. berichten Werte zwischen 4-20%. Nur vereinzelte Colonrezidive fanden GLOTZER et al., FAWAZ et al. sowie NUGENT (54).

Die Rezidivrate für isolierten Colonbefall bei unserem Kollektiv beträgt 1 von 6 Fällen.

Von den übrigen 27 Fällen mit Befall des Ileums oder Ileums und Colons bekamen 5 ein Rezidiv, mithin 19%.

Zeitpunkt des postoperativen Rezidiveintritts

DE DOMBAL et al. beobachteten eine ungleiche Zeitverteilung der postoperativen Rezidiveintritte. Eine Kurve der kumulativen Häufigkeit der Rezidive ergab eine biphasische Form mit einem deutlichen Gipfel nach 1-2 Jahren und einem flachen nach 10-15 Jahren.

Diese Feststellung führte die Autoren zu der Annahme, daß zwei unterschiedliche Verlaufsformen des M. Crohn existieren:

Ein Typ A mit kurzer präoperativer Erkrankungs-
dauer und hoher Wahrscheinlichkeit eines frühen
Rezidivs, der vorwiegend bei jüngeren Patienten
auftritt und eine schlechte Prognose hat, sowie
ein Typ B mit langer präoperativer Entwicklung
und geringem Risiko eines späten Rezidivs, der
bevorzugt bei älteren Patienten mit Colonbefall
gefunden wurde und dem eine gute Prognose gegeben
wird.

Die überwiegende Anzahl der Autoren fand jedoch diese Kumulation von Rezidiven nicht (ATWELL et al., BARBER et al. (5), COLCOCK u. VANSANT, CROHN u. YARNIS Nr.: (16), EDWARDS Nr.: (23); GREENSTEIN et al.; GUMP u. LEPORE; LENNARD-JONES u. STALDER; VAN PATTER et al.; SCHOFIELD; STAHLGREN u. FURGISON (63)).

Für unser Kollektiv ist die Verteilung der Rezidive im postoperativen Zeitraum in der Abb. 2 wiedergegeben. Fünf der 6 Rezidive traten zwischen $1/2$ und $2 \frac{1}{4}$ Jahren nach der Operation auf, mithin in einem 19-monatigen Zeitraum. Ein Rezidiv wurde $6 \frac{1}{4}$ Jahre nach der Operation registriert.

Es kann also nicht von einer zeitlich gleichmäßigen Anordnung gesprochen werden, allerdings ebensowenig von einer ausgesprochenen Kumulation, da hierfür die Fallzahl zu gering ist. Eine Häufung der Rezidive bei Fällen mit kurzer präoperativer Erkrankungsdauer ist nicht zu erkennen.

Die Klärung dieser Sachverhalte bleibt mithin einer Untersuchung an einem größeren Patientenkollektiv vorbehalten.

Die Radikalität der Operation

Die skandinavischen Autoren KRAUSE et al., WENKERT und WALLENSTEN treten für die Einhaltung eines Sicherheitsabstandes vom entzündlich veränderten Darmabschnitt sowie Mitresektion der regionären Lymphknoten ein. KRAUSE et al. konnten zeigen, daß die Festlegung der Resektionslinien mindestens 10 cm entfernt vom Beginn des makroskopisch entzündungsfreien Darmabschnitts proximal und distal des befallenen Anteils zu einer gesichert niedrigeren Rezidivquote führt. In jedem Fall kann gesagt werden, daß Rezidive bei diesem radikalen Vorgehen später auftreten als bei einer Resektion ohne Sicherheitsabstand.

Noch deutlichere positive Auswirkungen bezüglich der Rezidivhäufigkeit sind bei mikroskopischer intraoperativer Festlegung der Grenze zwischen histologisch gesundem und erkranktem Darm gefunden worden.

Nach Ansicht der skandinavischen Autoren sollte die radikale Resektion, wenn möglich, durchgeführt werden, darf aber keinesfalls die postoperative nutritive Situation des Patienten aufs Spiel setzen.

DE DOMBAL et al. kommen ebenfalls zu einer positiven Bewertung der radikalen Operation. Von GLOTZER et al. wird die Radikalität dagegen nicht empfohlen.

Inwieweit bei unserem Krankengut die Resektionen mit oder ohne Sicherheitsabstand durchgeführt wurden, ließ sich retrospektiv ebensowenig klären wie die Frage, ob Lymphknoten generell mit entfernt wurden oder nur, wenn sie entzündlich vergrößert waren.

Die Frage der frühen oder späten Indikationsstellung zur Operation für unser Kollektiv ließ sich nachträglich ebenfalls nicht klären.

An der Mainzer Chirurgischen Universitätsklinik wird in der Regel "sparsam", d.h. mit einem Sicherheitsabstand von < 10 cm operiert.

Obwohl die Punkte Radikalität der Operation und Zeitpunkt der Indikationsstellung für unser Kollektiv letztlich ungeklärt bleiben müssen, ist es doch unwahrscheinlich, daß der sich trendartig darstellende Unterschied in der Rezidivhäufigkeit zwischen AZULFIDINE - und Placebogruppe auf einen der oben aufgeführten Faktoren zurückzuführen ist.

Aktivitätsindex

Der Aktivitätsindex von BEST et al. wurde für ein Kollektiv nicht operierter, also erkrankter M. Crohn-Patienten entwickelt.

Der Aktivitätsindex stellte hierbei den Maßstab für die Floridität der Erkrankung dar.

Unser Kollektiv dagegen umfaßt operierte, also kurativ behandelte, nicht mehr erkrankte Fälle.

Der Aktivitätsindex spielt also in unserem Kollektiv nur eine Rolle bei den "Wiedererkrankten", den Rezidivfällen. Von unseren 6 Rezidiven überschreitet aber nur eines die Punktzahl von 150.

Somit kann gesagt werden, daß in der vorliegenden Studie der Aktivitätsindex von BEST et al., dem zentrale Bedeutung in der Bewertung einer Beeinflussung durch eine Therapie bei aktivem M. Crohn zugebracht war, nur einen geringen Wert für die Feststellung des Rezidivs erbracht hat.

Zu bedenken ist aber, daß der Aktivitätsindex in seiner Bedeutung als Maßstab der Erkrankungsfloridität in dieser Studie lediglich in 6 Fällen zu seiner eigentlichen Anwendung kam.

In der Abb. 4, die die Aktivitätsindices plus Laborwerten zeigt, überschreiten 3 Rezidivfälle die Rezidivgrenze. Die Berücksichtigung der Labordaten Hämoglobin, Eisen i.S., Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leukozytenzahl und Linksverschiebung führt in unserem Kollektiv also zu einer höheren Trennschärfe zwischen Rezidiv- und Nicht-Rezidiv-Fällen.

Wie in Kapitel 3 bereits erwähnt, führten die endoskopischen und histologischen Untersuchungen für keinen der Rezidivfälle primär zur Feststellung des Rezidivs, wie es durch die Kriterienlisten (s. 2.2.4 und 2.2.5) definiert war. Die Ursachen hierfür sind einmal durch die klinisch bedingten Schwierigkeiten einer endoskopischen Untersuchung erklärlich, die ja auch die bioptische Gewebsentnahme problematisch machen, zum anderen befinden sich die oben erwähnten Kriterienlisten im Stadium der Entwicklung und Erprobung.

Die Tabellen 9-17 zeigen, daß hinsichtlich der Stuhlfrequenz, des Allgemeinbefindens, der Abweichung vom Norm-Hämatokrit, der Blutsenkungsgeschwindigkeit, der Häufigkeit und Intensität abdomineller Schmerzen, des Untergewichts, der Abweichung vom Norm-Hämoglobin, der Linksverschiebung und des Eisens i.S. keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Gruppe der rezidivfreien Patienten mit AZULFIDINE und Placebo bestanden.

Die Leukozytose bei 3 Patienten, die Placebo erhielten, entspricht als Ausdruck des Rezidivs den Erwartungen.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach Darmresektion wegen M. Crohn treten häufig Rezidive auf. In der vorliegenden prospektiven Doppelblindstudie wurde untersucht, ob die prophylaktische Gabe von AZULFIDINE im Vergleich zu Placebo die postoperative Rezidivrate senken kann.

Von 1973-76 wurden 44 Patienten, die wegen eines M. Crohn operiert wurden und deren Diagnosen mikroskopisch gesichert waren, in die Studie aufgenommen. Elf Patienten verließen die Studie vorzeitig.

Von den verbleibenden 33 Patienten erhielten während der Studiendauer von zwei Jahren 16 Patienten AZULFIDINE (3 x 2 Tabletten/Tag), 17 erhielten Placebo. Die Zuteilung erfolgte nach einem Zufallsschlüssel.

Die Patienten wurden zu Beginn, nach einem halben Jahr, einem Jahr und zum Ende der Studie untersucht. Während der zwei Jahre teilten die Patienten mit Fragebogen ihr objektives und subjektives Befinden mit (Stuhlfrequenz, Fieber, Allgemeinbefinden).

Als Therapieversager wurde das Rezidiv definiert. Es wurde ermittelt durch Röntgenuntersuchungen, ergänzt durch klinische (Aktivitätsindex), endoskopische und histologische Merkmale.

Von 33 Patienten bekamen 6 ein Rezidiv. Fünf Patienten hatten Placebo, einer AZULFIDINE erhalten. Drei der 6 Rezidivpatienten mußten erneut operiert werden, 2 weitere Patienten blieben nach Gabe von AZULFIDINE beschwerdefrei. Ein Patient - er hatte AZULFIDINE erhalten - verstarb. Die Patienten, die postoperativ AZULFIDINE genommen hatten, bekamen seltener ein Rezidiv (einmal) als die Patienten, die Placebo genommen hatten (fünfmal).

Wegen der geringen Fallzahl konnte die prophylaktische Wirksamkeit von AZULFIDINE zur Verhinderung eines Rezidivs nach Darmresektion wegen M. Crohn nicht statistisch gesichert werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ANTHONISEN, P. The clinical effect of salazosulpha-
F. BARANY pyridine (Salazopyrin^R) in Crohn's
O. FOLKENBORG Disease.
A. HOLTZ Scand. J. Gastroent. 9, 549-554 (1974)
S. JARNUM
M. KRISTENSEN
P. RIIS
A. WALAN
H. WORNING
2. ATWELL, J.D. The outcome of Crohn's Disease.
H.L. DUTHIE Brit. J. Surg. 52, 966-972 (1965)
J.C. GOLIGHER
3. AVERY-JONES, F. Azathioprine for Crohn's Disease
P. BROWN Lancet 2, 795 (1969)
J.E. LENNARD-JONES
J. HYWEL-JONES
G.J. MILTON-THOMPSON
4. BARANY, F. Medical management.
Skandia Internat. Symposia:
Regional Enteritis (Crohn's Disease)
Stockholm 1971, 155-162
5. BARBER, K.W. Indications for and the results of the
J.M. WAUGH surgical treatment of regional
O.H. BEAHR enteritis.
W.G. SAUER Ann. Surg. 156, 472-482 (1962)

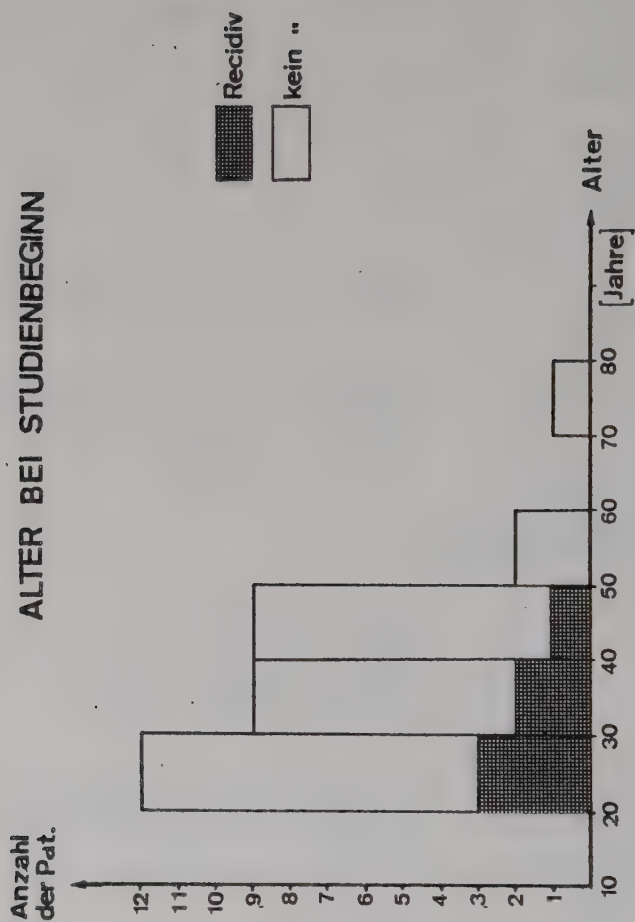


Abbildung 1

AKTIVITÄTSINDEX BEI STUDIENENDE

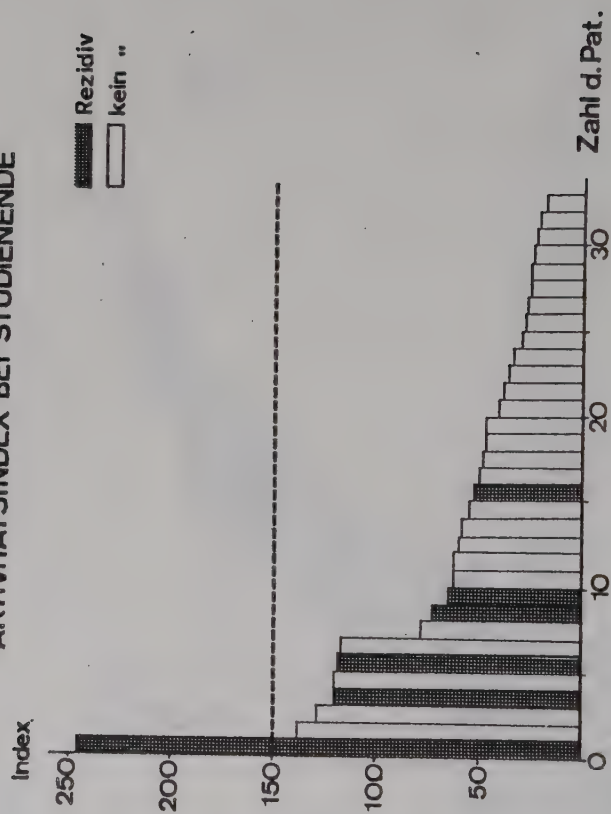


Abbildung 3

AKTIVITÄTSINDEX BEI STUDIENTENDE (plus Laborwerten)



Abbildung 4

RÖNTGENOLOGISCHE ZEICHEN FÜR M.CROHN DER PLACEBO-
UND AZULFIDINEPATIENTEN BEI AUSTRITT AUS DER STUDIE

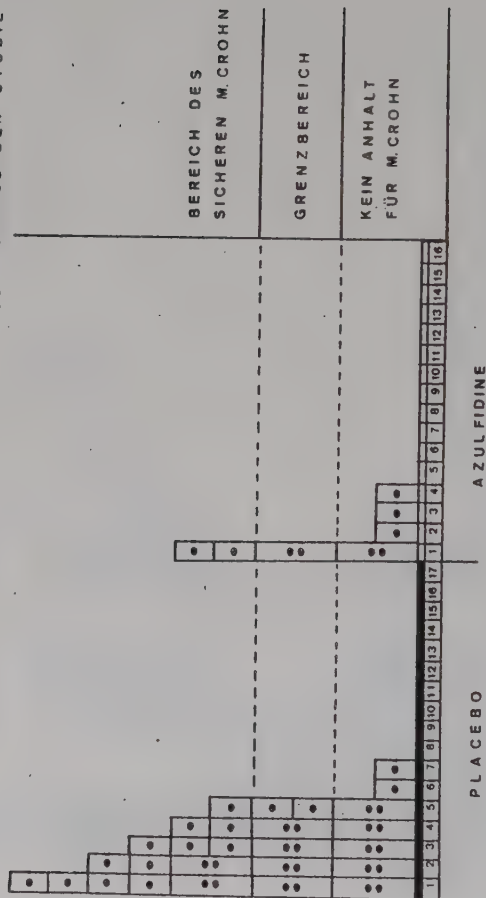


Abbildung 5

6. BEST, W.R.
J.M. BECKTEL
J.W. SINGLETON
F. KERN
Development of a Crohn's Disease activity index. National cooperative Crohn's Disease study.
Gastroenterology 70, 439-444 (1976)
7. BROOKE, B.N.
D.R. CAVE
D.W. KING
Place of azathioprine for Crohn's Disease.
Lancet 1, 1041-1042 (1976)
8. BROWN, C.H.
J.E. DAFFNER
Regional enteritis II: results of medical and surgical treatment in 100 patients.
Ann. Intern. Med. 49, 595-606 (1958)
9. CARSTENSEN, J.
E. POULSEN
Food additives and food contaminants. Skandia Internat. Symposia: Regional Enteritis (Crohn's Disease). Stockholm 1971, 283-297
10. CAVE, D.R.
D.N. MITCHELL
S.P. KANE
B.N. BROOKE
Further animal evidence of a transmissible agent in Crohn's Disease.
Lancet 2, 1120-1122 (1973)
11. COLCOCK, B.P.
J.H. VANSANT
Surgical treatment of regional enteritis.
New. Engl. J. Med. 262, 435-439 (1960)

12. COLP, R. Case of non-specific granuloma of terminal ileum and cecum.
Surg. Clin. N. Amer. 14, 443-449 (1934)
13. COOKE, W.T. Corticosteroid or corticotrophin therapy in Crohn's Disease (regional enteritis).
J.F. FIELDING Gut 11, 921-927 (1970)
14. CROHN, B.B. Regional ileitis: pathologic and clinical entity.
Gastroenterology 52, 767-772 (1967)
15. CROHN, B.B. Granulomatous diseases of the small and large bowel. A historical survey.
L. GINZBURG J.A.M.A. 99, 1323-1329 (1932)
G.D. OPPENHEIMER
16. CROHN, B.B. Regional enteritis.
H. YARNIS 2nd ed. Grune and Stratton New York 1958
17. DAVIS, J.M. The prognosis of Crohn's Disease of the small intestine.
Post. grad. Med. J. 37, 783-791 (1961)
18. DE DOMBAL, F.T. Recurrence of Crohn's Disease after primary excisional surgery.
I. BURTON Gut 12, 519-527 (1971)
J.C. GOLIGHER
19. DI MASE, J.D. Use of an elemental fat free diet in the nutritional management of inflammatory bowel disease.
R.Y. STEPHENS Gastroenterology 56, 1150 (abstract)
H.J. RANDALL (1969)

20. DISSANAYAKE, A.S.
S.C. TRUELOVE
A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphasalazin (Salazopyrin).
Gut 14, 923-926 (1973)
21. DEYER, N.H.
Medical management of Crohn's Disease
Clinics in Gastroenterology 1:2 S. 44
(1972)
22. ECKHARDT, R.
H. KRIEG
K.H. MEYER ZUM
BÜSCHENFELDE
Verlaufsbeobachtungen bei Patienten m M. Crohn nach operativer bzw. unter immunsuppressiver Therapie.
Verh. 82. Tag. Ges. Innere Med. 1976 Nr. 368
23. EDWARDS, H.
Crohn's Disease.
J. roy. Coll. Surg. Edin. 9, 115-127
24. EWE, K.
Ursachen der chologischen Diarrhoen.
Dtsch. Med. Wschr. 100, 1639-1640 (1975)
25. FAHRLÄNDER, H.
E. SHALEV
Colitis ulcerosa und Enterocolitis regionalis Crohn.
Dtsch. Med. Wschr. 99, 2235-2240 (1974)
26. FARMER, R.G.
W.A. HAWK
R.B. TURNBULL
Clinical patterns in Crohn's Disease: a statistical study of 615 cases.
Gastroenterology 68, 627-635 (1975)
27. FAWAZ, K.
G.R. DICKERSIN
H. GOLDMAN
W. GROSS
J.F. PATTERSON
D.J. GLOTZER
Long term results of colectomy for granulomatous colitis.
Gastroenterology 66, 691 (abstract) (1974)

36. GUMP, F. Prognosis in acute and chronic regional enteritis.
M.J. LEPORE Gastroenterology 39, 694-701 (1960)
37. HEATELY, R.V. A search for a transmissible agent in Crohn's Disease.
P.M. BOLTON Gut 16, 528-532 (1975)
E. OWEN
W.J. WILLIAMS
L.E. HUGHES
38. HOWEL-JONES, J. Corticosteroids and corticotrophin in the treatment of Crohn's Disease.
J.E. LENNARD-JONES Gut 7, 181-187 (1966)
39. HOWEL-JONES, J. Experience in the treatment of Crohn's Disease of the large intestine.
J.E. LENNARD-JONES Gut 7, 448-452 (1966)
H.E. LOCKHARDT-MUMMERY
40. KIRSNER, J.B. Genetic aspects of inflammatory bowel disease.
Clinics in Gastroenterology 2:3, 557-570 (1973)
W.B. Saunders (1973)
41. KLEIN, M. Treatment of Crohn's Disease with azathioprine: a controlled evaluation
H.J. BINDER Gastroenterology 66, 916-922 (1974)
M. MITCHELL
R. AARONSON
H. SPIRO

42. KOCH, H. Therapie des Morbus Crohn mit einer
D. BELOHLAVEK vollbilanzierten synthetischen ballast-
G. BERG freien Kost (Vivasorb^R).
Münch. Med. Wschr. 117, 643-644 (1975)
43. KORELITZ, B.I. Recurrent regional ileitis after
D.H. PRESENT ileostomy and colectomy for
L.I. ALPERT granulomatous colitis.
R.H. MARSHAK New. Engl. J. Med. 287, 110-115 (1972)
H.D. JANOWITZ
44. KORNES, J.S. Primary Crohn's Disease of the colon
M. STECHER and rectum.
Gut 2, 189-201 (1961)
45. KRAFT, S.C. Immunological apparatus of the gut
J.B. KIRSNER and inflammatory bowel disease.
Gastroenterology 60, 922-951 (1971)
46. KRAUSE, U. Early or late operation in the treatment
of Crohn's Disease.
Scand. J. Gastroent. 6, 479-481 (1971)
47. KRAUSE, U. Crohn's Disease - A clinical study
L. BERGMANN based on 186 patients.
B.J. NORLEN Scand. J. Gastroent. 6, 97-108 (1971)
48. LENNARD-JONES, J.E. Prognosis after resection of chronic
G.A. STALDER regional ileitis.
Gut 8, 332-336 (1967)
49. LOCKHART-MUMTERY, H.E. Crohn's Disease of the large intestine.
B.C. MORSON Gut 5, 493-509 (1964)

58. RHODES, J. Controlled trial of azathioprine in
D. BAINTON Crohn's Disease.
P. BECK Lancet 2, 1273-1276 (1971)
H. CAMPBELL
59. ROSS, J.R. Cicatrizing enterocolitis and
 gastritis.
 Gastroenterology 13, 344-350 (1949)
60. SCHOFIELD, P.F. The natural history and treatment of
 Crohn's Disease.
 Ann. roy. Coll. Surg. 36, 258-279 (19
61. SCHRÖDER, H. Acetylator phenotype and adverse effe
D.A. PRICE EVANS of sulphasalazine in healthy subject.
 Gut 13, 278-284 (1972)
62. SPARBERG, M. Long-term corticosteroid therapy for
J.B. KIRSNER regional enteritis: an analysis of 58
 courses in 54 patients.
 Amer. J. dig. Dis. 11, 865-880 (1966)
63. STAHLGREN, L.H. The results of surgical treatment of
L.K. FERGUSON chronic regional enteritis.
 J.A.M.A. 175, 986-989 (1961)
64. STEINBERG, D.N. Sequelae of colectomy and ileostomie:
R.N. ALLAN Comparison between Crohn's colitis
B.N. BROOKE and ulcerative colitis.
W.T. COOKE Gastroenterology 68, 33-39 (1975)
J. ALEXANDER-
WILLIAMS

50. MARSHAK, R.H.
A.E. LINDNER
Roentgen features of Crohn's Disease.
Clinics in Gastroenterology 1:2,
411-432 (1972)
W.B. Saunders 1972
51. MILLER, B.
F. FEVERS
R. ROHBECK
G. STROHMEYER
Zuckerkonsum bei Patienten mit Morbus
Crohn.
Verh. 82. Tg. Dtsch. Ges. Innere Med.
1976, S. 922-924
52. MITCHELL, D.N.
R.J.W. REES
Agent transmissible from Crohn's
Disease tissue.
Lancet 2, 168-171 (1970)
53. MORSON, B.C.
Pathology of Crohn's Disease.
Clinics in Gastroenterology 1, 265-278
(1972)
54. NUGENT, F.W.
M.C. VEIDENHEIMER
W.A. MEISSNER
R.C. HAGGITT
Prognosis after colonic resection for
Crohn's Disease of the colon.
Gastroenterology 65, 398-402 (1973)
55. OTTO, P.
K. EWE
Atlas der Rectoskopie und Coloskopie.
Springer Verlag, 48-51 (1976)
56. VAN PATTER, W.N.
J.A. BARGEN
M.B. DOCKERTY
W.H. FELDMAN
C.W. MAYO
J.M. WAUGH
Regional enteritis.
Gastroenterology 26, 347-450 (1954)
57. POLLOCK, A.V.
Crohn's Disease.
Brit. J. Surg. 46, 193-206 (1958)

65. SVARTZ, N. Salazopyrin, new sulfanilamide preparation.
Acta med. Scand. 110, 577-598 (1942)
66. TAUB, R.N. Transmission of ileitis and sarcoid
D. SACHAR granulomas to mice.
L.E. SILTZBACH Trans. Assoc. Am. Phys. 87, 219-224
(1974)
67. THAYER, W.R. Crohn's Disease (regional enteritis).
A look at the last four years.
Scand. J. Gastroent. 5, Suppl. 6,
165-185 (1970)
68. URSING, B. Metronidazole for Crohn's Disease
C. KAMME Lancet 1, 775-777 (1975)
69. WALLENSTEN, S. Results of surgical treatment in
Sweden. In: Regional enteritis
Crohn's Disease.
Scandia Internat. Symp. Oct. 1970
Stockholm 1971, p. 177-194
70. WATSON, D.W. The cytotoxicity of circulating
A. QUIGLEY lymphocytes from ulcerative colitis
R.J. BOLT patients for human colon epithelial
cells: disease specificity and
relationship to disease activity.
Gastroenterology 50, 886 (abstract)
(1966)
71. WENCKERT, A. Skandia Internat. Symposia: Regional
enteritis (Crohn's Disease). In:
discussion of diversion by ileostomy
of the colon by OBERHELMAN, H.A.,
S. KOHATSU, S. 208-210

72. WHYBROW, P.C. Regional ileitis and psychiatric
F.J. KANE disorder.
M.A. LIPTON Psychosom. Med. 30, 209-221 (1968)
73. WILLOUGHBY, J.M.T. Controlled trial of Azathioprine in
J. BECKETT Crohn's Disease.
P.J. KUMAR Lancet 2, 944-946 (1971)
A.M. DAWSON
74. WRIGHT, R. A controlled therapeutic trial
S.C. TRUELOVE of various diets in ulcerative colitis.
Brit. Med. J. 2, 138-141 (1965)

LEBENS LAUF

Am 5. April 1951 wurde ich als 3. Sohn des Zahnarztes Dr. Willy Schubert und seiner Ehefrau Margarete in Hannover geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Grundschulen in Hannover und Vinnhorst/Hannover.

Anschließend wechselte ich zum mathematisch-naturwissenschaftlichen Lutherschul-Gymnasium in Hannover, wo ich 1970 das Abitur ablegte.

Nach einer einjährigen Wehrdienstzeit wurde ich 1971 zum Studium der Zahnmedizin in Mainz zugelassen.

1972 bestand ich das Vorphysikum, 1974 das Physikum und 1977 das Examen.

Zur Zeit arbeite ich als Assistent in einer freien Praxis.

Hiermit möchte ich Herrn Prof. Ewe für die Überlassung des
Themas und die Unterstützung bei dieser Arbeit recht herzlich
danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Wetter vom Institut für
Medizinische Statistik und Dokumentation.

Schwester Käte möchte ich ebenfalls meinen Dank aussprechen.

